

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1934

THÈSE

N°

4-13

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Maurice, Émile, Marie GAUTRELET

Ancien Interne de l'Hôpital « Bon-Secours »

Né à Bordeaux (Gironde), le 14 Avril 1909

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE
DE LA
RÉACTION DE SCHICK

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BIOLOGIE EXPÉRIMENTALE
DE L'ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES
(DIRECTEUR : J. GAUTRELET)

Président : M. TANON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

—
1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Maurice, Émile, Marie GAUTRELET

Ancien Interne de l'Hôpital « Bon-Secours »
Né à Bordeaux (Gironde), le 14 Avril 1909

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

DE LA

RÉACTION DE SCHICK

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BIOLOGIE EXPÉRIMENTALE
DE L'ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES
(DIRECTEUR : J. GAUTRELET)

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1934

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	LÉPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
Clinique médicale.....	{ ACHARD.
	{ BEZANÇON.
	{ CARNOT.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	{ CUNÉO.
	{ GOSSET.
	{ GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements.....	{ BRINDEAU.
	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	{ HOVELACQUÉ.
	{ MULON.
Professeurs sans chaire.....	{ OLIVIER.
	{ VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE... Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCCQ Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELIER Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri)... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{me} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Pyschiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLÉRY-RADOT
 (Pasteur). Pathologie médicale.
 VELTER Ophthalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ABRAMI	} Clinique médicale.	GUÉNIOT	} Clinique obstétricale.
AUBERTIN.....		LE LORIER.....	
BRULE.....		LÉVY-SOLAL ...	
CHIRAY		METZGER	
DUVOIR			
HARVIER.....			
LIAN.....			
MM.			
BASSET	} Clinique chirurgicale.		
CADENAT.....			
HEITZ-BOYER. .			
MOCQUOT			
MOURE			
SCHWARTZ.....			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
FREY.....	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE
LE DOCTEUR ÉMILE GAUTRELET

A MA MÈRE

A MON PÈRE
LE DOCTEUR JEAN GAUTRELET
Directeur du Laboratoire de Biologie Expérimentale
à l'École des Hautes Études

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre thèse et qu'il soit assuré, ainsi que ses collaborateurs, de notre reconnaissance pour l'enseignement dont nous avons apprécié l'intérêt au cours des conférences pour le diplôme d'Hygiène.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOISEAU

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

Pour ses conseils éclairés et son extrême obligeance, hommage respectueux et reconnaissant.

A MONSIEUR HALPERN

Préparateur

A MADEMOISELLE CORTEGGIANI

Chargée de Conférences

A. J. DUPILLE

Chargé de Conférences

au Laboratoire de Biologie Expérimentale de l'École des Hautes Études

Dont les précieux et persévérants efforts nous ont permis, sous l'affectueuse et patiente direction de mon père, de mener à bien notre modeste tâche, témoignage de notre reconnaissance et de notre sincère amitié.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIÈRE

Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a toujours réservé le meilleur accueil en son Laboratoire, témoignage de respectueuse et vive gratitude.

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Qu'il soit assuré de notre gratitude respectueuse, ainsi que ses collaborateurs, pour leur enseignement magistral au Cours du Diplôme de Phthisiologie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNÉO

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEZARY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PETIT-DUTAILLY

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES
DE L'HOPITAL BON-SECOURS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAILLEUL

A MONSIEUR LE DOCTEUR COFFIN

A MONSIEUR LE DOCTEUR MEUGE

Qui, par leur enseignement journalier, ont contribué à notre formation chirurgicale et médicale, qu'ils veuillent bien trouver ici le témoignage de notre hommage reconnaissant.

A MES AMIS

CHAPITRE PREMIER

LA RÉACTION DE SCHICK

1. — Historique.

L'immunité, soit naturelle, soit acquise, à l'égard de la diphtérie est un fait bien établi. Nous n'insisterons pas sur les conditions qui permettent au sérum de certains individus de posséder des propriétés antitoxiques les mettant à l'abri de la contagion. Au reste, la non-réceptivité est essentiellement variable; mais le dépistage en est très aisé grâce à la méthode des intradermo-réactions.

L'injection intradermique d'un mélange de toxine et de sérum humain renfermant l'antitoxine chez le cobaye ne provoque aucune modification apparente de la peau lorsque la quantité d'antitoxine a atteint un vingtième d'unité par centimètre cube. Le fait est bien établi.

C'est à MICHIELS et SCHICK que l'on doit d'avoir perfectionné la technique du titrage et d'avoir précisé que les individus réagissant à l'injection de toxine étaient seuls réceptifs à la diphtérie. De nombreux auteurs ont vérifié l'assertion de SCHICK, et

pour ne citer que certains d'entre eux, en France : AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ, P. L. MARIE, J. RENAULT et LÉVY, MARTIN et LOISEAU, ARMAND-DELILLE, DEBRÉ, etc. (Cf. TANON, *La Médecine*, 1920).

2. — Comment pratiquer la réaction de Schick.

Dans leur excellent *Précis d'Immunologie*, Le BOURDELLES et SÉDALLIAN précisent ainsi la technique :

Pour cette épreuve, on emploie une dose de 0 cc. 1, de toxine diluée de telle sorte que ce volume renferme $1/50^e$ de la dose minima mortelle pour le cobaye de 250 grammes. Cette toxine ainsi diluée ne peut se conserver longtemps, étant donné le facile abaissement du pouvoir toxique avec le temps. Elle exige d'autre part un titrage précis et répété. Faite dans de bonnes conditions, son emploi ne comporte aucun accident.

Son injection à la dose de 0 cc. 1, est faite dans le derme à la face antérieure du tiers supérieur de l'avant-bras droit à l'aide d'une aiguille fine. A l'avant-bras gauche, on fait, pour servir de témoin, une injection de la même dose d'une toxine chauffée à 75 degrés pendant 5 minutes au bain-marie et ainsi inactivée.

On utilisera en pratique la toxine spéciale pure et stabilisée délivrée par l'Institut Pasteur de Paris. On en injecte 0 cc. 1, après dilution au 750^e ou 0 cc. 2 après dilution au 1500^e . La dilution sera faite extemporanément dans une burette stérile à l'aide d'eau physiologique stérile et d'une pipette stérile.

On assiste alors aux différentes réactions qui peuvent se produire : lecture de préférence le quatrième jour.

a) Réaction positive. Elle se traduit par une zone de 1 à 2 centimètres de diamètre apparaissant dans les 24 à 48 heures après l'injection, atteignant son acmé le quatrième jour et persistant 7 à 10 jours.

Dans la suite il survient à son niveau de la desquamation et une pigmentation brunâtre durable de la peau.

b) Réaction négative. On n'observe aucune modification des téguments.

c) On peut observer une pseudo-réaction, due aux protéines et non à la toxine elle-même. Elle est dans ce cas aussi intense au niveau de l'injection témoin qu'à celui de l'injection d'épreuve. D'autre part son apparition est précoce, l'infiltration du derme est plus marquée, sa disparition rapide, en 24 ou 48 heures. Elle ne s'accompagne pas dans la suite de desquamation ou de pigmentation.

Les sujets qui ont une réaction positive sont réceptifs et sensibles à la diphtérie.

3. — La réaction de Schick chez le cobaye.

Bien que, à l'inverse du rat le cobaye soit très susceptible à la diphtérie, ses globules rouges absorbent très aisément la toxine; il présente généralement une réaction de SCHICK positive.

Est-ce à dire que l'animal ne puisse être immunisé à l'égard de la toxine diphtérique? Il n'en est rien, et G. RAMON a montré qu'il suffisait d'une seule injection d'anatoxine pour immuniser le cobaye contre une dose cent fois mortelle et d'une deuxième injection pour l'immuniser à l'égard d'une dose mille fois mortelle.

HENSEVAL et NELIS ont, de leur côté, comparé les sérums du cobaye et du lapin quant à leur teneur en

antitoxine : ayant ajouté à un cc. de sérum de chacun des animaux 1, 2, 3, 5 et 10 doses mortelles d'une toxine diphtérique bien titrée, ils ont injecté le mélange sous la peau de cobayes neufs après un contact de 20 minutes. Ils ont constaté que le sérum de cobaye n'atténuaient pas la toxine, les animaux mourant dans les quatre jours s'ils ont reçu la dose mortelle normale. Le fait que cependant le lapin présenterait une sensibilité particulière à l'injection intra-cutanée de toxine diphtérique serait dû, d'après ces auteurs, à une sensibilité plus grande en relation avec l'étendue du réseau capillaire cutané.

Rappelons, à ce sujet, les données essentielles sur la constitution de la peau.

4. — Constitution de la peau.

La peau est composée de deux parties distinctes, l'épiderme et le derme. L'épiderme est constitué par un épithélium pavimenteux, stratifié. Au-dessous, le stratum lucidum est formé de cellules de transition : puis immédiatement après se trouve le réseau de MALPIGHI, entre les cellules duquel existent des éléments lymphoïdes ramifiés. Quant au derme sous-jacent, interrompu par des glandes sudoripares et sébacées, il est formé d'un réseau de fibres élastiques séparées par des cellules conjonctives. De nombreuses cellules lymphoïdes sont également réparties dans le derme qui renferme aussi des éléments nerveux et sanguins.

Artéριοles terminales, capillaires, veinules et plexus veineux sous-papillaire forment un réseau particulièrement développé de petits vaisseaux à la surface de la peau. Suivant la classification de SPULTEHOLZ adoptée par LEWIS, des artères cutanées moyennes, un réseau artériel cutané et un lacis artériolaire forment le réseau sous-jacent accompagné d'un réseau de veines profondes. Il convient de se reporter au magistral travail de LEWIS si l'on veut connaître la description, la topographie des vaisseaux cutanés et les lois qui en régissent le flux sanguin. Nous préciserons plus loin l'influence du système nerveux central sur le jeu des vaisseaux cutanés et sur leur régulation par un mécanisme local.

Pour ce qui est des pigments et des ferments cutanés nous ne pouvons que renvoyer le lecteur aux articles si documentés de J. VERNE et de DEJUST : « *Etude sur la Chimie Physiologique de la peau* ».

CHAPITRE II

RÉACTION DE SCHICK ET SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF

1. — Historique.

Si nombreux sont les travaux relatifs à la valeur immunologique de la réaction de SCHICK, peu de données par contre trouve-t-on dans la littérature précisant le rôle du système nerveux végétatif et de la circulation dans les cutiréactions d'une manière générale. Dans un excellent article de date relativement récente, DUJARRIC de la RIVIÈRE signale les recherches de BÉNARD, L. CAMUS, CARNOT et TESSIER qui établirent l'action empêchante des Rayons U. V. sur l'éruption variolique de l'homme et la vaccine expérimentale du lapin. Le FÈVRE de ARRIC a également montré que l'irradiation de la peau du lapin à l'aide des rayons X modifiait l'épithélium de manière qu'il n'était plus réceptif à la vaccine. BENTIVOGLIO ayant signalé que l'irradiation à dose érythémateuse par les rayons U. V aussitôt après application de tuberculine négativait une réaction par ailleurs positive en dehors de la zone irradiée, CARNOT, BENARD, E. BIANCANI et AZERAD

montrèrent qu'il fallait invoquer des réactions dans les aptitudes réactionnelles du territoire cutané et non une action directe des radiations sur la tuberculine.

DUJARRIC de la RIVIÈRE a eu le mérite d'insister sur la nécessité de faire intervenir en premier lieu l'action du système nerveux. Il rappelle que LUMIÈRE et M^{me} ENSELME ont pu obtenir la suppression des chocs anaphylactiques par anesthésie des terminaisons, nerveuses endo-vasculaires : le flocculat formé au moment où l'antigène entre en contact avec le sérum du sujet sensibilisé provoquerait cette excitation. Au reste, avec ses collaborateurs M^{lle} TISSIER et LAFAILLE, DUJARRIC de la RIVIÈRE a recherché quel pouvait être le rôle inhibiteur ou favorisant du système nerveux sur la circulation.

« Sur des cobayes soumis à l'action de poisons du
« système nerveux médullaire (strychnine), des nerfs
« moteurs, (curare, spartéine), du sympathique (ni
« cotine) nous avons étudié les modalités de la cuti-
« réaction à la toxine diphtérique comparativement
« aux réactions observées sur des cobayes neufs.
« Nous déterminions, toujours préalablement et
« avec soin, la dose mortelle de la toxine et du poison.
« En moyenne, la toxine diphtérique tuait le cobaye
« au 1 /700^e de cc. et la toxine tétanique à 1 /10.000^e
« de cc. La dose mortelle (D. M.) de strychnine est
« de 0,005 par kilogramme pour le cobaye et le
« lapin ; la dose mortelle de spartéine est de 0,012
« par 100 grammes de cobayes. Pour le curare et la

« nicotine, la dose variait avec les origines (nous
« en avons employé 3 de chaque). Afin d'éliminer
« autant que possible le facteur personnel, nous
« avons utilisé un nombre élevé de cobayes, une
« centaine. Nous ne pouvons donner ici qu'un résumé
« de nos expériences et des résultats obtenus.

« L'injection préalable de strychnine n'apporte
« pas de grande modification. Chez les animaux
« soumis à l'action du curare ou de la spartéine, les
« réactions sont, en général, moins fortes. Sous
« l'influence de la nicotine, il se produit une véritable
« anarchie, les réactions sont irrégulières, tantôt
« très fortes et tantôt infimes sans qu'il soit possible
« de déterminer un sens même en employant un lot
« important de cobayes, afin de corriger autant que
« possible l'erreur due au facteur individuel ».

Et DUJARRIC de la RIVIÈRE de conclure, des recherches « in vitro » lui ayant montré que les poisons étudiés n'avaient aucune action sur le mélange toxine-antitoxine, que le système nerveux et en particulier le sympathique jouait « in vivo » le rôle d'un catalyseur.

Sans doute, l'action du système nerveux est susceptible d'intervenir dans le conflit entre toxine et antitoxine, dans les réactions d'immunité en général.

D'après ROSENTHAL et HOLZER, le taux des agglutinines dans le sang est soumis à l'action du système nerveux végétatif comme le montrent les recherches sur la vaccination typhique.

BOGENDORFER réussit à empêcher l'action d'agglu-

tinines par la section de la corde cervicale du chien, peu de temps avant l'injection du vaccin typhique. Il obtint le même résultat en paralysant le sympathique par l'ergotamine. Mais on connaît surtout, pour nous limiter à quelques noms, les beaux travaux de MÉTALNIKOV relatifs au rôle des réflexes conditionnels dans la formation des anticorps : d'après cet auteur, il n'est pas douteux que l'immunité est contrôlée par le système nerveux comme tous les phénomènes physiologiques.

Toutefois il nous sera permis d'attirer l'attention sur un autre aspect de la question. La réaction de SCHICK constitue, sans doute, une réaction immunologique mais n'est-elle pas avant tout une réaction cutanée *inflammatoire* ? Et c'est sur le rôle des poisons nerveux étudiés par DUJARRIC, sur le mode d'apparition de cette manifestation érythémateuse que notre attention a été particulièrement appelée. Successivement, donc dans ce chapitre après avoir rappelé en quelques mots l'influence du système nerveux sur les érythèmes en général, nous exposerons les recherches dans lesquelles nous avons vérifié les données de DUJARRIC de la RIVIÈRE et les avons étendues à d'autres poisons du système nerveux végétatif.

2. — Les érythèmes, syndromes sympathiques cutanés.

Dans son magistral ouvrage, LAIGNEL-LAVASTINE après avoir rappelé les travaux de BROCC, de DARIER, GOUGEROT fait une place à part parmi les syndromes

sympathiques tégumentaires aux érythèmes : « rougeur congestive de la peau circonscrite ou plus ou moins diffusée, ordinairement temporaire, disparaissant momentanément sous la pression du doigt » ; et LAIGNEL-LAVASTINE de les diviser en 3 groupes : l'érythème expérimental, l'érythème émotif ainsi que certains érythèmes traduisant une atteinte directe du sympathique dont le pseudo érysipèle vaso-moteur, enfin les érythèmes sériques et infectieux. L'érythème local et l'urticaire sérique suivent la même loi, comme l'ont montré TINEL, SANTE-NOISE et LAURENT que les chocs anaphylactiques : l'hypervagotonie les favorise. L'érythème infectieux est par contre, d'après TINEL, l'expression d'une hyperactivité du grand sympathique.

Quant aux érythèmes expérimentaux, enfin, ils permettent, l'excitant étant connu, de juger par les caractères même de l'érythème la valeur du coefficient réactionnel vasomoteur au moment considéré ; le médecin pratique quotidiennement l'épreuve de la chaleur, de la glace, mais surtout l'épreuve du crayon et du doigt ; il est à peine besoin de rappeler la raie vasomotrice de VULPIAN, la réaction vasodilatatrice et la raie méningitique de TROUSSEAU, réaction vasoconstrictrice. Enfin la raie blanche surrénale de SERGENT qui apparaît d'autant mieux que l'excitation sympathique est diminuée, dans le syndrome d'Addison par exemple.

On est ainsi conduit à placer à côté des réactions rouges, érythémateuses, des réactions blanches ;

réponse de la peau à un même stimulus, traduisant, suivant les cas, la prédominance sympathique ou parasympathique et plus encore, suivant LEWIS, la tonicité capillaire.

3. — Recherches personnelles.

Nos recherches ont été pratiquées sur des cobayes de tous sexes, adultes, pesant de 3 à 400 grammes. Nous les choisissons en général d'une pelage blanc autant que possible.

Douze à 24 heures, avant que ne soit pratiquée l'intradermo-réaction, les animaux étaient épilés symétriquement à droite et à gauche sur une surface d'un diamètre de quelques centimètres. La peau ainsi mise à nu apparaissait blanche. La réaction de SCHICK fut opérée avec la toxine diphtérique spéciale-préparée pour l'homme par l'Institut Pasteur et nous la devons à l'obligeance de M. le Dr LOISEAU. C'est lui, également qui nous fournit pendant les mois que durèrent nos recherches la toxine diphtérique pure dont nous avons besoin. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive et respectueuse gratitude. La forme diluée spéciale fut injectée comme chez l'homme, d'ailleurs dans le derme avec la technique habituelle à la dose de 1/20^e de cc. L'aiguille servant à l'injection était stérilisée auparavant.

Nous ajouterons que, de façon systématique, nous pratiquions du côté opposé une intradermo-réaction

à l'aide de la même toxine diphtérique chauffée, également fournie comme test par l'Institut Pasteur.

a) *Action de la spartéine sur la réaction de Schick.*

Les cobayes étaient soumis à l'injection sous-cutanée au sulfate de spartéine à la dose de 5 milligrammes pour 100 grammes de cobaye. La solution utilisée renfermait un milligramme, par cent. C'est au reste la dose préconisée par du DUJARRIC de la RIVIÈRE dans ses expériences.

Les cobayes recevaient une telle injection la veille du jour ou devait être pratiquée la réaction de SCHICK et pendant les 5 ou 6 jours qui suivaient. Chaque lot de cobayes injectés de spartéine était comparé à un lot restreint d'ailleurs de cobayes normaux chez lesquels était simplement pratiquée la réaction de SCHICK.

Nous avons pu nous rendre compte antérieurement, comme le fait est d'ailleurs bien établi, que chez le cobaye normal la réaction, nette après 48 heures, atteignait son maximum le 3^e ou 4^e jour comme chez l'homme. En général, 24 heures après l'intradermo-réaction la rougeur était à peine esquissée autour du pertuis de pénétration de l'aiguille. L'érythème n'était vraiment net qu'après 48 heures.

Nous avons pratiqué sur 12 cobayes, soumis dans les conditions ainsi précisées à la spartéine, la réaction de SCHICK. Parmi les 12 cobayes, 10 ne présentaient qu'une rougeur atténuée, 48 heures après la réaction qui par la suite fut moins nette que chez les animaux témoins. Dans 2 cas ce-

pendant, il ne fut pas possible de discerner une telle différence. La réaction de SCHICK opérée avec la toxine chauffée était négative.

Nos résultats concordent donc avec ceux de DUGARRIC de la RIVIÈRE qui avait constaté la réaction moins forte des animaux sparteinés. Il est à remarquer que la spartéine, comme le curare qui d'ailleurs produit la même atténuation est avant tout un poison *musculaire*. Ce n'est pas ici le lieu de rappeler les travaux de LAPICQUE et de son école, de Jeanne WEILL en particulier.

Nous nous sommes demandés quelle serait l'action des poisons *sympathico* et *vagomimétiques* classiques : l'adrénaline, l'acétylcholine et l'atropine.

b) *Action de l'adrénaline.*

Nous avons pratiqué la réaction de SCHICK sur 10 cobayes soumis à l'injection intramusculaire d'adrénaline à la dose de $1/8^e$ à $1/4$ de milligramme au total la veille du jour où était pratiquée l'intradermo-réaction à la toxine diphtérique, et pendant les 6 jours qui suivaient. Dans 7 cas, l'érythème fut nettement manifeste après 24 heures et sur 4 d'entre eux la rougeur diffuse était très marquée. L'apparition de la croûte fut généralement précocce, 48 heures après l'injection de toxine. Soulignons que si nous avons eu recours à l'injection intramusculaire, contrairement à ce qui a lieu avec les autres substances où nous avons régulièrement employé les injections sous-cutanées, c'est que nous obtenions une escharre rapide et très marquée pouvant même entraîner la mort de l'animal lorsqu'on injectait l'adrénaline sous la peau.

c) *Action de l'acétylcholine.*

Nous avons pratiqué la réaction de Schick sur 12 cobayes soumis à l'injection sous-cutanée d'acétylcholine à la dose d'un dixième de milligramme, dans 1 cc., d'eau par cobaye au total la veille de l'intradermo-réaction et pendant les 6 jours qui suivaient.

Il est à remarquer que cette dose d'acétylcholine n'est pas toxique, tant s'en faut, pour l'animal.

Les résultats furent de même sens qu'avec la spartéine : l'apparition de l'érythème fut retardée chez la plupart des animaux, n'ayant lieu que le 3^e jour et était en général moins nette par la suite que normalement. Ajoutons que l'absence de croûte fut généralement constatée pendant les 5 ou 6 jours d'observation, le fait nous paraît à signaler et peut éclairer le mécanisme différenciant les réactions cutanées à eschares sèches ou humides (NICOLLE, JOUAN, et CÉSARI).

Il apparaît, d'ailleurs, d'une manière générale, que dans nos différentes expériences, l'apparition de la croûte fut d'autant plus précoce ou plus tardive que l'érythème, lui-même, était plus intense et précoce ou plus léger et plus tardif.

d) *Action de l'atropine.*

Nous avons, comme précédemment, expérimenté sur 12 cobayes soumis dans les mêmes conditions à l'injection sous-cutanée d'atropine à la dose de 2 centigrammes par 100 grammes de cobayes.

Celle-ci ne modifiait pas de façon nette la réaction de SCHICK, les animaux ayant répondu de façon variable.

Pour ce qui est des poisons neuro-végétatifs étu-

diés, résulte le fait que seule l'*acétylcholine*, excitant parasympathique classique atténue et retarde surtout l'érythème caractérisant la réaction de SCHICK chez le cobaye.

Son action se rapproche de celle de la spartéine.

L'*atropine*, substance paralysant le parasympathique au premier chef n'a manifesté aucune action bien définie.

Quant à l'adrénaline, excitant sympathico mimétique, elle favorise par contre l'apparition de l'érythème, en général plus précocement et plus marqué.

Les expériences personnelles que nous allons rapporter dans le chapitre suivant quant à l'action de l'histamine et de la pituitrine vont, au reste, par la netteté des résultats nous permettre de préciser le problème. Nous les ferons précéder d'un court aperçu sur la physiologie des capillaires et leurs poisons.

CHAPITRE III

RÉACTION DE SCHICK ET TONUS CAPILLAIRE

1. — Physiologie des capillaires.

Jusqu'à KROGH, prédominait l'opinion que les capillaires, vaisseaux intermédiaires entre les artérioles et les veinules, étaient doués de passivité. Aux travaux d'EBBECKE et du savant physiologiste danois est due la notion de l'indépendance relative du système capillaire vis à vis du système artériel et de sa contractilité. A vrai dire, STRICKER l'avait constaté dès 1865, mais KROGH eut le mérite de montrer que l'activité de la circulation dans un muscle ou une glande est fonction du calibre des capillaires.

Constitués par un long tube endothélial, les capillaires sont doublés en certains points de cellules conjonctives découvertes par ROUGET. Ce sont précisément ces « cellules périthéliales de ROUGET » embrassant le capillaire qui jouent le rôle de véritables fibres musculaires lisses et, par leurs contrac-

tions, sont capables de le comprimer et l'obturer (VINTRUP).

Des fibres sympathiques accompagnant le capillaire en commandent la contraction (STEINACH et KAHN, LERICHE et POLICARD, KROGH). Elles y parviennent, non par des troncs nerveux, mais par des plexus accompagnant les tuniques artérielles.

Pour ce qui est particulièrement des téguments, depuis Cl. Bernard on sait que les vaisseaux cutanés de la tête et du cou son innervés par des fibres vasoconstrictrices du sympathique cervical. DALE et RICHARDS, LANGLEY, etc. ont montré le rôle vaso-moteur des fibres du sciatique chez l'animal. Chez l'homme, TROTTER et DAVIES ont mis en évidence le rôle vaso-moteur des nerfs cutanés ; et GRANT et LEWIS ont constaté une faible rougeur de la peau après injection d'un anesthésique local, de même après ablation chirurgicale des nerfs cutanés (LEWIS, GRANT).

Nous ne saurions oublier l'ensemble des travaux de LERICHE, qui provoque la vasodilatation d'un membre par sympathectomie périartérielle.

L'intervention du système spinal a été affirmée par certains auteurs. WOOLLARD ne partage pas au reste cette opinion.

La vasodilatation semble avant tout résulter de réflexes d'axones. Il convient d'insister particulièrement sur l'action de ces réflexes locaux périphériques auxquels LANGLEY a donné le nom de « réflexes d'axone » : l'excitation gagnant de façon

centripète par les voies motrices centrifuges (conduction antidromique) la plus prochaine bifurcation du nerf moteur en redescendrait dans le sens centrifuge par cette bifurcation, produisant un effet moteur, pseudo réflexe. La mise en jeu de tels réflexes semble s'imposer, depuis les travaux de STRICKER, BAYLISS, LANGLEY. Leur point de départ est chimique avant tout, d'après LEWIS, les capillaires étant susceptibles de réagir vivement aux poisons chimiques. Les sels d'or en provoquent en particulier la dilatation (HEUBNER), mais il en est avant tout ainsi de l'*histamine*. Il convient de lire le beau travail de DALE à ce sujet. DALE, ayant observé que l'*histamine* injectée dans la circulation de l'animal provoquait une chute profonde de la pression, manifesta sa surprise en constatant qu'elle produisait par contre la vaso-constriction d'organes isolés et perfusés. Après diverses hypothèses, il aboutit à cette notion que l'impuissance de l'*histamine* à réaliser la dilatation des organes isolés provenait du fait que les capillaires sur lesquels agit l'*histamine* n'étaient pas dotés de leur tonus normal en raison de l'absence de l'irrigation physiologique par le courant sanguin. Celui-ci apporte en effet normalement aux capillaires et l'oxygène et l'adrénaline et l'hormone hypophysaire en particulier comme l'ont montré KROGH et DALE et conditionne le jeu de ces vaisseaux.

L'*histamine* constituant normal de l'*histamine* serait même susceptible de jouer le rôle capital sinon

essentiel dans les réflexes locaux d'axone d'après LEWIS ainsi que nous le verrons plus loin.

Antagoniste de l'histamine, capillaro-dilatatrice, la pituitrine constitue l'agent vasoconstricteur par excellence, particulièrement des capillaires cutanés (КРОГН). Quant à l'adrénaline, nous rappelons qu'elle provoque, le plus souvent la dilatation des capillaires (Cf. DEMOOR).

Pour nous résumer, en deux mots, les capillaires sanguins sont soumis à l'action du système nerveux sous contrôle humoral.

Nous ne saurions terminer ces quelques mots relatifs à la physiologie des capillaires sans dire également le rôle capital qu'ils jouent au point de vue des échanges entre le sang et les tissus. L'étude de la perméabilité des capillaires pourrait sans doute nous retenir longuement étant donné les rapports qu'elle présente avec l'apparition de l'œdème caractérisant la papule de la réaction de Schick ; mais cela dépasserait le cadre de notre mémoire limitée, répétons-le, au mécanisme de l'érythème.

2. — Recherches personnelles.

A. — INJECTION DES PRODUITS DANS LA CIRCULATION GÉNÉRALE

a) *Action de l'histamine sur la réaction de Schick.*

Nous avons pratiqué la réaction de Schick sur 24 cobayes soumis à l'injection sous cutanée de chlorhydrate d'his-

tamine à la dose de $1/10^e$ de milligramme au total. Dans les 24 heures tout au plus, parfois même auparavant, une coloration rosée apparaissait au point d'injection et persistait diffuse et très marquée pendant les 5 à 6 jours d'observation consécutifs.

Il n'est pas sans intérêt de faire remarquer que si normalement une croûte recouvrait la papule 2 ou 3 jours après que l'on eut pratiqué la réaction ; chez les cobayes histaminés, cette croûte n'apparut jamais. Il apparaît qu'il n'en est plus de même après injection locale concomitante d'histamine.

Mais il nous sera permis d'insister particulièrement sur la constance de l'intensité de l'érythème de la réaction de Schick dans ces conditions.

*b) Action de l'histamine sur l'intradermo-réaction
à NaCl*

Etant donné que l'histamine est susceptible de provoquer la dilatation des capillaires cutanés par perte de tonus, comme nous l'avons vu, il était permis de se demander si la simple injection de liquide physiologique dans le derme du cobaye soumis à l'injection concomitante sous-cutanée d'histamine ne provoquerait pas un érythème comparable ?

Nous avons pratiqué sur une série de 6 cobayes soumis à une injection sous-cutanée de $1/10^e$ de milligramme d'histamine l'injection intradermique de $1/20^e$ de centimètre cube d'une solution de NaCl à 7 0/00 : consécutivement à l'injection, et pas davantage, les jours qui suivirent, nous n'avons constaté la moindre rougeur autour du point d'injection.

c) *Action de l'histamine sur l'intradermo-réaction
à CaCl^2 et à KCl*

Qu'une intradermo pratiquée avec une solution physiologique ne traduise chez le cobaye normal aucun érythème, le fait a été établi auparavant par ECKART. Les expériences de ces auteurs sont d'ailleurs à rappeler ici, ECKART ayant montré, par contre, que si l'injection intradermique d'une solution de chlorure de calcium à 1 gr. 22 pour 1.000 était sans effet, l'injection intradermique d'une solution de KCl à 1 gr. 16 pour 1.000 provoquait une vasodilatation cutanée locale.

Nous avons d'ailleurs observé un tel fait chez l'animal soumis à l'injection d'histamine.

Nous avons pratiqué sur 6 cobayes soumis à une injection locale sous-cutanée de $1/10^e$ de milligramme d'histamine l'inoculation intradermique de $1/20^e$ de cc. d'une solution de KCl à 1 gr. 16 pour 1000 : nous avons constaté 24 heures après l'injection une rougeur marquée chez 5 d'entre eux.

D'autre part nous avons pratiqué sur une série de 6 cobayes une injection sous-cutanée d'un mélange de toxine diphtérique et de 0 cc. 9 de chlorure de calcium à la dose de 1 gr. 22 pour 1000 au total. Dans les trois jours qui suivaient, la réaction était considérablement atténuée et ne provoquait qu'un érythème léger.

Il n'est pas inutile de rappeler ici que les sels de calcium sont susceptibles, à l'inverse des sels de potassium et surtout de l'histamine, de provoquer des phénomènes de constriction capillaire.

d) *Action de la pituitrine sur la réaction de Schick*

Le rôle du tonus de ces vaisseaux dans le conditionnement de la réaction de SCHICK va apparaître encore plus et à la suite de nos expériences relatives à l'injection sous-cutanée de pituitrine.

Nous avons pratiqué la réaction de SCHICK sur 12 cobayes soumis comme toujours la veille et les six jours suivants à l'injection sous-cutanée de pituitrine à la dose de 6 unités par cobaye au total. Dans les 24 heures qui suivent, nous avons constaté une rougeur très peu marquée de la peau sur 7 d'entre eux, alors que les 5 autres ne présentaient pratiquement pas d'érythème. L'atténuation de celui-ci fut d'ailleurs notoire pendant les jours qui suivirent sur les 7 premiers.

Nous pouvons donc considérer que la pituitrine, agent capillaro-constricteur, diminue nettement la réaction de SCHICK chez le cobaye.

B. — ACTION DES PRODUITS MÉLANGÉS A LA TOXINE
DIPHTÉRIQUE

Plus nettement que les substances agissant sur le système nerveux végétatif, les poisons capillaires semblent conditionner l'évolution de la réaction de SCHICK. Pour fixer ce point nous avons effectué une série d'expériences dans lesquelles l'intradermo-réaction était pratiquée avec un mélange de toxine diphtérique et d'histamine. Cette substance n'était

plus alors injectée dans la circulation générale par la voie sous-cutanée, mais dans le derme même.

e) *Action de l'histamine*

Sur une série de 6 cobayes nous avons pratiqué une injection locale intradermique d'un mélange de toxine diphtérique et d'histamine à la dose de $1/10^e$ de cc. au total en parties égales. Nous avons noté une rougeur locale très intense rapidement après l'injection et dans les 24 heures qui suivaient, ainsi que les jours consécutifs un érythème net de la région cutanée.

Nous devons à la vérité de dire qu'il ne pouvait en être autrement. On sait, en effet, que la *réaction cutanée locale à l'histamine* produit, dans les quelques secondes qui suivent la piqûre intradermique, une rougeur marquée accompagnée d'une réaction érythémateuse réflexe, aréole rouge de quelques centimètres de diamètre, ainsi d'ailleurs qu'une boule d'œdème apparaissant après quelques minutes au point d'injection. Récemment, ROUSSY et MOSINGER ont consacré une étude importante au mécanisme ainsi qu'aux modifications physiologiques et pathologiques de cette réaction cutanée à l'histamine. SOLLMANN et PILCHER, EBBECKE, LEWIS, KROGH, pour ne citer que quelques noms, avaient d'ailleurs étudié auparavant, au point de vue physiologique, cette réaction; et ROUSSY et MOSINGER insistent sur le fait qu'elle est susceptible de donner d'intéressants renseignements sur le fonctionnement

vasomoteur périphérique (1), ainsi que sur la perméabilité capillaire : à ce point de vue, disent-ils, elle s'oppose au test de Mac CLURE et ALDRICH, type des réactions d'imbibition.

Quoiqu'il en soit, 24 heures après l'intradermo-réaction, pratiquée, non plus seulement avec la seule histamine, mais mélangée avec la toxine diphtérique, apparaît une réaction très nettement positive chez le cobaye ; et nous avons constaté en outre, que la réaction reste manifestement positive pendant les 4 ou 5 jours suivants qu'a duré l'observation, et aucune croûte n'a en général recouvert la papule.

f) *Action de la pituitrine.*

C'est d'ailleurs un résultat diamétralement opposé que nous avons obtenu avec des intradermo-réactions pratiquées avec un mélange de toxine diphtérique et de pituitrine.

Nous avons pratiqué sur 4 cobayes une injection intradermique d'un mélange de toxine diphtérique, et de pituitrine à la dose de $1/10^e$ de cc. au total en parties égales des 2 produits. Nous n'avons noté chez 2 d'entre eux aucune rougeur dans les 24 heures qui suivirent. Chez les autres, l'érythème fut plus net, même le 2^e jour et une croûte survint généralement à ce moment.

Ainsi donc, comme il était à prévoir, la pituitrine diminue nettement l'intensité de la réaction de

(1) JUSTER a préconisé l'intradermo-réaction à l'adrénaline et à la pilocarpine dans le même but.

Schick , si même elle ne la supprime pas dans certains cas.

De l'ensemble de ces expériences, il ressort donc nettement que les poisons capillaires exercent une action manifeste sur la réaction de SCHICK soit en l'accentuant, telle l'histamine, soit en la diminuant telle la pituitrine. Ajoutons que c'est sur le compte du tonus accru ou diminué des capillaires qu'il convient sans doute de mettre l'action favorisante de l'adrénaline et inhibitrice, en partie tout au moins, de l'acétylcholine et de la spartéine sur la réaction de SCHICK. On sait en effet que si l'adrénaline provoque la constriction des artérioles, elle rétrécit les capillaires (DALE et RICHARDS) ; et que si l'acétylcholine dilate les artérioles, elle contracte légèrement les capillaires (DALE et RICHARDS) : la spartéine est de même nettement capillaro-constrictrice (FROMHERZ).

L'importance du tonus capillaire dans cette réaction apparaît donc primordiale : le fait n'est pas pour nous surprendre.

Th. LEWIS met dans son ouvrage magistral les réactions cutanées aux poisons bactériens à côté des réactions de la peau aux différents schocks, et plus particulier à ceux que produisent les rayons ultra-violets. HENSEVAL et NELIS, nous l'avons noté précédemment, ont insisté sur la sensibilité supérieure du lapin au cobaye à l'égard de la diphtérino-réaction en raison de la sensibilité plus grande de son réseau capillaire cutané.

Nous avons insisté dans le 1^{er} chapitre sur la

richesse en capillaires de la peau, rien d'étonnant donc à ce que la pénétration de la toxine diphtérique à leur contact en provoque la dilatation : la toxine diphtérique, comme nous l'allons voir agissant sur les capillaires en les dilatant ainsi qu'il résulte d'une documentation comparée, tant clinique qu'expérimentale.

CHAPITRE IV

ACTION DE LA TOXINE DIPHTÉRIQUE SUR LES CAPILLAIRES

1. — Historique.

Nous laissons délibérément de côté l'action de la toxine diphtérique sur la réaction de SCHICK, sur le système nerveux central et sur les nerfs. On se rapportera avec profit aux travaux de BABONNEIX, de GUILLAIN, Guy LAROCHE, plus récemment d'UHRY, de ROUDINESCO, etc.

ENRIQUEZ et HALLION ayant observé la chute de pression et l'accélération du pouls dans la diphtérie conclurent de l'analyse expérimentale de ces troubles que : si les nerfs cardiaques accélérateurs du myocarde n'étaient que diminués dans leur activité, le pneumogastrique, par contre, subissait une paralysie progressive, à point de départ central ; ils constataient, également, une paralysie des centres vasoconstricteurs.

ROMBERG et PASSLER, mettent également en cause les troubles vasomoteurs dans le collapsus diphtérique. MARFAN a étudié la thrombose cardiaque dont BOUCHUT avait déjà signalé la fréquence.

Dès 1915, WALLACE et MYERS insistent sur le fait que PORTER et PRATT ont signalé, que les centres vasomoteurs réagissent beaucoup plus que normalement au cours de l'intoxication diphtérique et que, d'après MAC COLLUM, le cœur n'est pas sévèrement atteint par elle. Ils en concluent que la chute de pression qu'ils enregistrent chez le chat auquel ils injectent la toxine diphtérique n'est pas d'origine cardiaque. Soumettant des segments d'artères d'animaux intoxiqués par de hautes doses de toxine diphtérique à l'action de l'adrénaline, de chlorure de baryum, de nitrite de soude, WALLACE et MYERS constatent en outre que les vaisseaux réagissent comme normalement et ils concluent que la dilatation des vaisseaux périphériques : artéioles et capillaires et veinules qu'ils observent au cours de l'intoxication du chat par la toxine diphtérique rend compte de la chute de pression. Ils observent enfin que l'adrénaline et le nitrite de soude agissent moins normalement sur les vaisseaux de l'intestin dont ils enregistrent le volume.

Esther HARDING, dans un article insiste sur la chute de pression, l'œdème léger, l'augmentation marquée du poids spécifique du sang, sur l'hyperchromatisation puis la chromatolyse consécutive des surrénales, et la déficience adrénalinique pouvant

expliquer l'hypotension en clinique. Ayant injecté sous la peau la toxine diphtérique à des chats, elle observe la chute de pression et la mort au bout de quelques heures ; et dans ce cas encore, elle note l'augmentation de la concentration sanguine bien établie par le dosage de l'hémoglobine et le poids spécifique du sang. Elle envisage même que la moitié du plasma a disparu par extravasation des vaisseaux, fait rendant compte de la concentration du sang largement accrue. L'hypotension provoquée par la toxine diphtérique ne saurait être, écrit-elle, que comparable à un véritable choc histaminique.

C'est également d'ailleurs l'avis de DALE, qui, dans une série d'articles sur le rôle des capillaires dans les toxémies, insiste sur le fait que l'action sur les vaisseaux capillaires de la toxine diphtérique suffit pour rendre compte des phénomènes de collapsus.

WALLACE et PELLINI comparent franchement l'action de la toxine et des sels d'or sur les capillaires. Ils décrivent l'apparition de larges champs capillaires dans le mésentère de la grenouille sous l'influence de toxine et font le rapprochement avec la dilatation des petits vaisseaux, des capillaires particulièrement, et les extravasats sanguins chez les mammifères soumis à l'action de la toxine diphtérique. Ils s'attachent plus spécialement à mettre en évidence la diminution de la réserve alcaline, l'acidose consécutive à l'intoxication au cours de la diphtérie.

A ce propos il convient de rappeler que de véritables syndromes hémorragiques, épistaxis, héma-

témèses, méloëna, accompagnés d'hémorragies cutanées spontanées, ecchymoses, piqueté hémorragique et surtout provoquées par le moindre traumatisme ne sont pas rares au cours de formes malignes de la diphtérie. A ces troubles sanguins se rattachent divers érythèmes, soit précoces, soit tardifs au cours de diphtéries graves.

Il convient également de rapprocher de ces données le fait que d'après EDMUNDS et COOPER au cours du collapsus circulatoire diphtérique, l'action hypertensive de l'adrénaline sympathico-mimétique est diminuée alors qu'est conservée l'action de la pituitrine. HOUSSAY, à la suite de MOLINELLI, insiste sur la diminution des réactions vasomotrices sympathiques liées, en particulier, aux lésions surrénales. EDMUNDS et JOHNSTON perfusant les vaisseaux de cobayes intoxiqués par la toxine diphtérique ont observé dans le même sens que l'adrénaline ne provoquait qu'une vasoconstriction peu marquée et la pituitrine, par contre, une vasoconstriction normale.

Récemment enfin, Madame ROUDINESCO, affirmait que la vaso-paralysie générale est le seul substratum anatomique de l'intoxication diphtérique ; et elle insistait plus particulièrement sur les vaso-paralysies et les hémorragies des centres nerveux.

Cette vue d'ensemble sur les observations tant cliniques qu'expérimentales met nettement en évidence l'action de la toxine diphtérique sur les vaisseaux périphériques et notamment les capillaires.

Nous n'avons cependant pas cru nous refuser à faire quelques expériences élémentaires destinées à mettre en évidence l'action de la toxine diphtérique sur les capillaires de la grenouille.

2. — Expériences personnelles.

On sait quel matériel de choix constitue la grenouille pour l'étude des capillaires, qu'il s'agisse de la membrane interdigitale de la patte, de la langue ou des poumons.

a) *Action de la toxine diphtérique sur les capillaires de la membrane interdigitale de la grenouille.*

Nos recherches ont plus particulièrement porté sur la membrane interdigitale de la grenouille dont le cerveau seul avait été détruit, la moëlle ayant été laissée intacte. La membrane interdigitale était largement tendue à l'aide d'épingles sur une plaque de liège évidée. Grâce à un fort éclairage à l'aide d'une lampe nitraphote de 500 watts, il était aisé d'observer au microscope, avec un objectif 40 et un oculaire 20, le cours des globules sanguins dans les artérioles et les capillaires. Il est facile d'ailleurs de différencier par leur taille les uns des autres. Toute précaution était prise pour éviter le réchauffement par la lampe de la préparation, une large cuve d'eau à faces parallèles étant interposée. Un objectif micrométrique permettait de mesurer les variations de diamètres des vaisseaux (Cf. *Technique physiologique*, J., GAUTRE-

LET). La préparation était en outre convenablement maintenue humide à l'aide de quelques gouttes de sérum physiologique.

Nous avons étudié l'action de la toxine diphtérique sur les capillaires soit en l'injectant dans les sacs lymphatiques, soit en l'instillant sur la membrane interdigitale elle-même.

Nous rapportons le protocole d'une expérience caractéristique.

Dans le champ du microscope, quelques capillaires ayant été repérés préalablement, leur diamètre est évalué à l'aide du micromètre, deux gouttes de toxine diphtérique sont alors déposées avec soin à l'aide d'une pipette très effilée sur la membrane interdigitale. Aussitôt se dessine le courant de globules dans de nouveaux capillaires insoupçonnés jusqu'alors, et le diamètre des capillaires antérieurement considérés comme normalement visibles est augmenté de 20 à 30 $\frac{0}{0}$. Le cours des globules dans les vaisseaux élargis, est notablement accentué et le phénomène persiste durant quelques minutes : ce après quoi, les capillaires reprennent leur aspect normal.

Nous avons vérifié ce fait un très grand nombre de fois, et nous avons observé un résultat identique lorsque nous injectons $1/2$ cc. de la toxine diphtérique dans le sac lymphatique de la cuisse de la grenouille dont nous examinions l'extrémité.

b) *Action antagoniste de la pituitrine.*

Il nous a semblé intéressant de rechercher si cer-

tains poisons avaient une action antagoniste. Nous vous sommes adressés tout naturellement d'abord à la pituitrine. Nous donnerons un protocole d'expérience typique.

Sur la membrane interdigitale d'une grenouille dont les capillaires sont minutieusement examinés sont déposées 2 gouttes de pituitrine. Aussitôt, le cours du sang dans la plupart des capillaires observés est arrêté. Après 30 secondes sont alors instillées trois gouttes de toxine diphtérique, la circulation n'est pas rétablie dans les capillaires. Après 30 nouvelles secondes une injection d'un quart de cc. de toxine dans le muscle provoque par contre une reprise rapide et très intense de la circulation : la dilatation des vaisseaux alors constatée et mesurée est de 25 %.

Une nouvelle injection de 1/2 cc. de pituitrine produit d'abord un ralentissement, puis, à nouveau, un arrêt complet de la circulation.

Cette expérience, plus que tout autre, montre l'antagonisme marqué qu'offre la pituitrine, poison constricto-capillaire vis à vis de la toxine diphtérique (КРОГН). Les expériences précédentes ont nettement mis en évidence l'action dilato-capillaire.

Nous avons répété ces expériences de nombreuses fois et le résultat fut toujours dans le même sens.

c) Action antagoniste de la spartéine.

Les résultats obtenus par DUJARRIC de la RIVIÈRE quant à l'action retardante de la toxine sur la réaction de SCHICK nous ont incité à rechercher quelle était l'action de la spartéine sur les capillaires.

Un cc. de la solution de spartéine à 1% était injecté dans le muscle du mollet d'une grenouille dont on avait repéré auparavant certains capillaires de l'espace interdigital. Rapidement, nous observions la diminution puis l'arrêt du cours du sang.

Un certain nombre d'expériences ont confirmé la notion de l'action constrictrice du sulfate de spartéine vis à vis des capillaires. Au reste en cela nous étions d'accord avec les conclusions d'un travail de FROMHERZ. A ce propos, rappelons que la spartéine amplifie et prolonge l'action hypertensive de l'adrénaline sensibilisant les terminaisons du sympathique cardiaque et vasculaire (HAZARD).

Nous avons par la suite observé que la spartéine s'opposait dans une certaine mesure à la dilatation des capillaires par la toxine diphtérique.

Sur la membrane interdigitale d'une grenouille dont l'activité capillaire a été observée normalement, on instille deux gouttes de sulfate de spartéine à 1 %. Un ralentissement net de la circulation a été enregistré. On instille alors deux gouttes de toxine qui ne produit aucune modification dans le diamètre des capillaires. Mais 2 nouvelles gouttes de toxine diphtérique instillées provoquent après quelques secondes une légère augmentation du diamètre des vaisseaux et la reprise du courant sanguin.

Le sulfate de spartéine au cours de plusieurs autres expériences s'est montré antagoniste de l'action dilatatrice de la toxine diphtérique sur les capillaires.

d) *Action de l'adrénaline.*

De même sens parfois, mais d'action moins nette, et plus irrégulière que la spartéine a été l'adrénaline.

On ne saurait parler d'antagonisme entre l'adrénaline, capillaro-dilatatrice, et la toxine diphtérique comme le montre par ailleurs les expériences d'EDMUNDS et de ses collaborateurs sur les vaisseaux perfusés du cobaye.

e) *Action de l'histamine.*

Enfin nous avons recherché si la toxine diphtérique pouvait s'ajouter à l'action capillaro-dilatatrice de l'histamine.

Nous avons injecté sous la peau de la patte d'une grenouille dont était examiné le réseau capillaire normal de la membrane interdigitale 1 cc. d'une solution de chlorhydrate d'histamine à 1 pour 1000. La dilatation capillaire fut aussitôt très marquée. Rapidement, 1/2 cc. de toxine diphtérique est injecté sous la peau de la patte. L'augmentation de leur diamètre de 10 à 20 % n'est pas douteux. Elle se traduit également par l'accélération du cours des globules.

L'expérience fut répétée plusieurs fois et constamment, ou à peu près, nous avons observé que l'action dilatatrice de la toxine diphtérique s'ajoutait à l'action dilatatrice de l'histamine sur les capillaires.

Pour résumer le point de vue expérimental de ce chapitre, nous pouvons donc affirmer que la toxine

diphtérique est un agent puissant de dilatation des capillaires de la membrane interdigitale de la grenouille, étant susceptible même de renforcer l'action dilatatrice de l'histamine ; et que, par contre, la spartéine et la pituitrine plus encore en constituent des antagonistes manifestes.

CHAPITRE V

RÉACTION DE SCHICK ET SHOCK ANAPHYLACTIQUE

1. — Données physiologiques.

Si, avec LÉWIS, nous passons en revue les réactions de la peau aux différentes injures locales, mécaniques, chimiques, physiques, thermiques, réactogènes, de TZANCK — nous observons une triple réponse : érythème lié à la vaso-dilatation surtout des capillaires cutanés d'origine soit directe soit réflexe, une papule concomitante et une aréole irrégulière l'entourant due à la dilatation des artérioles. Les deux premières sont indépendantes du système nerveux tandis que cette dernière exige l'intégrité de fibres sensitives et est essentiellement due à un réflexe d'axone. Le stimulus immédiat de l'action totale est cependant, d'après LEWIS, d'ordre purement chimique : une substance est libérée des cellules lésées qui dilate directement les petits vaisseaux, rend

leurs parois anormalement perméables, et par irritation des terminaisons sensibles provoque aussi, comme le premier stimulus, l'aréole par voie réflexe. La substance chimique ainsi libérée est l'histamine dont l'injection locale d'ailleurs provoque les mêmes phénomènes (DALE, SOLLMANN et PILCHER). On se trouve en présence, en un mot, par libération de l'histamine ou d'une substance analogue, H. like-substance, d'un véritable shock anaphylactique local. Il apparaît à LEWIS également que les réactions cutanées aux poisons bactériens doivent relever d'un même mécanisme, et il n'est pas douteux que les intradermo-réactions, réaction de SCHICK, en particulier, trouvent leur place parmi les phénomènes d'anaphylaxie locale (PIRQUET, SCHICK, RICHEL) à côté du phénomène d'ARTHUS.

On sait que chez le lapin sensibilisé, à l'aide du sérum de cheval, ARTHUS a montré que l'injection déchaînante provoquait de la rougeur, du gonflement, de l'œdème et de la gangrène consécutive au niveau de l'injection première. Il est permis, sans aucun doute, de rapprocher tel phénomène de ceux que l'on observe au cours de la réaction de SCHICK : érythème, papule, œdème la définissent avant tout.

BOUCHÉ et HUSTIN ont particulièrement montré, depuis, que l'œdème local du shock sérique était sous la dépendance du système nerveux en général, du sympathique en particulier. Le fait était à rapprocher d'ailleurs, des observations de DE WAËLE, ARTHUS, J. GAUTRELET, GARRELON et SANTENOÏSE, d'AR-

LOING et LANGERON qui, après Ch. RICHEL avaient mis en lumière le rôle du sympathique dans l'anaphylaxie générale.

Le conditionnement du tonus capillaire et, en conséquence de l'érythème tel que nous l'avons mis en évidence par le système nerveux végétatif et les sécrétions hormonales ne peut qu'être rapproché de telles données. Il y aurait lieu d'étudier dans quelles conditions les capillaires et les artérioles répondent par la dilatation au contact de la toxine diphtérique : action directe, action réflexe. Il est probable que nous nous trouvons en présence de la triple réponse invoquée par LEWIS dans les chocs anaphylactoïdes cutanés en général. Libération locale d'histamine ou d'une substance voisine qui provoquerait la rencontre d'antigène et d'anticorps. En toute objectivité nous ne saurions préciser ; mais là encore une expérimentation rigoureuse s'impose.

2. — Données immunologiques.

Faut-il envisager la mise en jeu, en outre de l'endothélium capillaire, (que, par parenthèse, ASCHOFF n'hésite pas à faire rentrer dans le cadre du système réticulo endothélial), du système réticulo-endothélial proprement dit intimement lié avec lui par sa morphologie et sa contiguïté sinon sa continuité ? On sait comment BORREL et MASSON ont décrit dans la peau un réseau trophomélanique de cellules particulièrement décelables par les colorants vitaux, soit der-

miques soit intraépidermiques, cellules de LANGERHANS.

Sans doute, il est permis d'imaginer que, dans la réaction de SCHICK, le système réticulo-endothélial joue un rôle capital. On sait comment il est considéré par la plupart des auteurs à la base de l'immunité, à l'origine des anticorps. Sa mise en jeu par la toxine diphtérique, apportée à son contact au cours de la réaction de SCHICK, conditionne probablement le mécanisme immunologique de celle-ci.

Nous savons bien, cependant, que les auteurs ne sont pas d'accord quand il s'agit de préciser le rôle du système réticulo-endothélial dans l'infection au cours de la diphtérie. Rappelons que si JUNGEBLUT et BERLOT ont observé que le blocage du système réticulo endothélial par l'encre de Chine retardait sans l'empêcher la formation d'antitoxine diphtérique. COLLON, FRASER, LEVINSON et GOLUBEWA ne constatèrent aucune diminution dans la formation d'antitoxine après blocage. Il nous semble que là encore l'expérimentation devra trouver place et des expériences sont en cours pour définir l'influence du blocage du système réticulo-endothélial sur l'apparition de la réaction de SCHICK. Nous ne pouvons moins faire que de signaler cependant certains travaux relatifs à l'influence du système réticulo endothélial sur le phénomène d'ARTHUS et sur l'intradermo-réaction à la tuberculine. KLINGE a observé que si la coloration au trypan bleu avait bloqué le système réticulo endothélial de lapin sensibilisé par une

injection première de sérum, la moitié des animaux étaient protégés contre une injection seconde, déchaînante. FREUND a observé que le blocage du système réticulo endothélial, combiné avec la splénectomie, empêche l'apparition de l'hypersensibilité à la tuberculine des cobayes tuberculeux. Il estime que le S. R. E. est lié à l'apparition de l'hypersensibilité à la tuberculine analogue à la formation d'anticorps. D'après JUNGBLUT, l'encre de Chine empêche le shock fatal à la tuberculine. Ainsi que l'ont signalé PARAF, SEIFFERT, PAGEL et FRIAS, etc, le blocage du système réticulo-endothélial rend l'animal plus sensible à la réinjection du bacille tuberculeux. Enfin JAFFÉ a, par contre, noté que le blocage local au trypan bleu n'empêchait pas l'intradermo-réaction cutanée de cobayes au cours de l'échiconocose.

Mais nous ne saurions insister sur de tels faits immunologiques ni discuter les rapports entre l'anaphylaxie et l'immunité. On sait que BORDER, PASTEUR-VALLERY-RADOT notamment considèrent l'anaphylaxie — au même titre que l'immunité — comme un phénomène de défense dépassant son but. ARTHUS les a opposés et c'est à VON PIRQUET que l'on doit d'en avoir montré la coexistence dans les réactions cutanées, dont la réaction de SCHICK n'est que l'une des formes.

Charles RICHTER n'avait-il pas écrit, au reste, que l'anaphylaxie était la première étape de l'immunité ? Pour ce qui est plus particulièrement de l'immunité cutanée, nous ne saurions mieux faire que de ren-

voyer le lecteur aux travaux de BESREDKA, et à l'article d'URBAIN.

Notre but, plus modeste, a été de tenter de définir les réactions d'ordre purement physiologique de la réaction de SCHICK, si tant est qu'on puisse les opposer aux réactions allergiques.

•

CONCLUSIONS

L'étude physiologique expérimentale que nous avons pratiquée chez le cobaye a pour but de définir le mécanisme physiologique de l'érythème notamment qui caractérise la réaction de SCHICK, de préciser plus particulièrement le rôle du système nerveux végétatif et spécialement de la circulation capillaire. C'est normalement 48 heures après l'intradermo-réaction chez le cobaye qu'est manifeste l'érythème et après 3 à 4 jours que la papule se recouvre d'une croûte caractéristique.

I. — *Action des poisons du système nerveux végétatif.*

1^o Nous avons observé que les cobayes soumis à l'injection intramusculaire de 1/4 de milligramme d'adrénaline, au total, la veille du jour où était pratiquée l'intradermo-réaction à la toxine diphtérique et pendant les jours qui suivaient présentaient un érythème généralement plus accentué et précoce, la croûte apparaissant dès le 3^e jour.

2^o L'injection sous-cutanée répétée, dans les mêmes conditions, d'un à 3 dixièmes de milli-

gramme au total d'acétylcholine retarde en général l'apparition de l'érythème ou l'atténue. Et dans ce cas, nous avons noté dans les 3 à 4 jours qui suivent l'absence de la croûte coutumière.

3^o L'injection également répétée, sous la peau, de 2 centigrammes pour 100 grammes le cobaye, de sulfate d'atropine ne modifie sensiblement pas les caractères normaux de la réaction.

II. — *Action des poisons agissant sur le tonus capillaire.*

Manifestement plus marqués sont les résultats obtenus avec ces poisons injectés soit dans la circulation générale du cobaye, soit dans le derme, mélangés à la toxine diphtérique.

A. *Injection dans la circulation générale.*

4^o Après injection sous-cutanée d'un dixième de milligramme de chlorhydrate d'histamine au total, la réaction de SCHICK se manifeste par un érythème précoce ; dans les 24 heures, tout au plus, qui suivent l'injection intradermique de toxine diphtérique, une coloration rosée accentuée apparaît dans la zone d'injection : elle persiste durant les 4 à 5 jours consécutifs en l'absence, d'ailleurs, dans la plupart des cas, de la production de la croûte coutumière.

5^o Nous avons vérifié que l'injection intradermique d'une solution isotonique de chlorure de sodium ou de chlorure de calcium ne provoquait aucun érythème chez le cobaye ayant reçu de même 1/10^e

de milligramme d'histamine en injection sous-cutanés : l'injection intra-dermique de chlorure de potassium chez le cobaye soumis à l'histamine provoque par contre une rougeur dans la zone injectée.

6° La pituitrine injectée à la dose de 6 unités par cobaye la veille du jour où est pratiquée l'intradermo-réaction et pendant les jours qui suivent retarde, en général, ou atténue l'érythème.

B. *Injection intradermique.*

7° L'injection intradermique d'un mélange de toxine diphtérique et d'un dixième de milligramme d'histamine, capillaro-dilatatrice, provoque régulièrement un érythème précoce et très accusé, avec retard de l'apparition de la croûte.

8° L'intradermo-réaction pratiquée avec un mélange de toxine diphtérique et de pituitrine capillaro-constrictrice provoque une réaction généralement retardée.

Que l'érythème de la réaction de SCHICK soit conditionné par le tonus des capillaires du derme au contact desquels la toxine diphtérique est injectée, le fait ressort encore plus nettement d'une série d'expériences dans lesquelles nous avons étudié l'action de la toxine sur les capillaires de la grenouille.

III. — *Action de la toxine diphtérique sur les capillaires.*

9° La toxine diphtérique instillée sur la membrane interdigitale de la grenouille ou injectée dans les

sacs lymphatiques provoque une dilatation immédiate et marquée, de 20 à 30 %, des capillaires de la membrane.

10° L'injection antérieure de pituitrine ou son instillation, ainsi d'ailleurs que celle de la spartéine s'oppose, ou à peu près, à la dilatation consécutive par la toxine diphtérique.

11° La toxine diphtérique est enfin susceptible d'augmenter légèrement la dilatation capillaire consécutive à l'injection d'histamine.

12° De nombreuses données cliniques confirment l'action capillaro-dilatatrice de la toxine diphtérique.

IV. — *Conclusions générales.*

13° L'expérimentation physiologique aussi bien que les faits cliniques abondent dans le même sens pour affirmer l'action capillaro-dilatatrice de la toxine diphtérique, et permettent de préciser le rôle du tonus capillaire dans le conditionnement de la réaction de SCHICK.

VU : *le Doyen,*

ROUSSY.

VU : *le Président de la thèse,*

TANON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLÖING. — Phases vagotoniques et sympathicotoniques du choc anaphylactique expérimental chez le cobaye (*C. R. Biol.*, 1923, 1, 777).
- ARTHUS Maurice. — De l'Anaphylaxie à l'Immunité. Masson, édit., 1921.
- ASCHOFF L. — Das reticulo-endotheliale System (*Ergebn. d. Inner. Med. und Kinder.*, 1924, XXVI, 1).
- AVIRAGNET, WEIL-HALLÉ, P. L. MARIE. — Article Diphtérie (*Nouveau Traité de Médecine*, Masson, édit. 1922).
- BABONNEIX. — Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques (*Thèse Paris*, 1904).
- BAYLISS. — Further researches on antidromic nerve impulses. *Journ. Physiol.*, 1902, XXVIII, 276.
- BENARD, L. CAMUS, et CARNOT. — Action empêchante des radiations ultra-violettes sur la vaccine expérimentale du lapin. (*C. R. Biol.*, 1926, 11, 457).
- BESREDKA. — Immunité locale. Traité du sang. Données nouvelles, Baillière édit., 1932.
- BOGENDORFER und LETTERER. — Untersuchungen über den Einfluss des Nervensystems auf Speichervorgänge am reticulo endothelialen System. (*Arch. Exp. Path. u. Phar.*, 1929, CXLV, 113).
- BORDET, J. — Traité de l'Immunité dans les maladies infectieuses. Masson, édit., 1920.
- BORREL. — Plan pigmentaire et naevo carcinome. *Bull. Ass. Franc. pour l'étude du cancer*, 15 juin 1914, 357, 368).
- BOUCHÉ et HUSTIN. — Le choc sérique chez l'homme. (*Presse Med.*, 8 oct. 1921).

- BROCQ. — Traité élémentaire de dermatologie pratique. Doin, édit., 1907.
- CARNOT et H. BENARD, BIANCANI et AZERAD. — Action empêchante locale de l'irradiation par les rayons ultraviolets sur les réactions cutanées à la tuberculine (*C. R. Biol.*, 1927, 1, 906).
- COLLON. — De l'effet du blocage du système réticulo-endothelial sur l'immunité naturelle et acquise (*Arch. intern. de méd., exp.* 1927, III, 273).
- DALE. — The activity of the capillary blood vessels and its relations to certain forms of toxemia. *Brit. Med. Journ.*, 1923, 1, 959 et 1010.
- DALE. — Some chemical factors in the Control of the Circulation (*The Lancet*, 1929, CCXVI, 1178, 1233, 1285).
- DALE et LAIDLAW. — Histamine Shock (*Journ. of Phys.*, 1918-19, LII, 355).
- DALE et RICHARDS. — The vasodilator action of histamine and of some other substances. (*Journ. of Phys.*, 1918, LII, 110, 165).
- DARIER J. — Précis de Dermatologie, Masson, édit., 1928.
- DEBRÉ R. — La vaccination contre la diphtérie, Masson, édit., 1932.
- DEJUST. — Pigments mélaniques et ferments de la peau humaine. *In Étude sur le Chimie Physiologique de la peau*, Legrand, édit., 1928.
- DEMOOR. J. — Physiologie des capillaires (*Traité de Physiol.*, VI, 527, Masson, édit., 1932.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Mécanisme des cutiréactions : Étude sur la chimie Physiologique de la peau. Legrand, édit. 1928.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, M^{lle} TISSIER et LAFAILLE. — Sur les effets de la toxine diphtérique et tétanique chez les animaux, soumis à l'action de certains poisons (*C. R. Biol.*, 1927, XCVII 609).
- EBBECKE U. — Gefassreaktionen (*Ergebn. d. Physiol.*, 1923, XXII, 401).
- ECKART. Ueber die Reaktionsweise der Haut auf endermale Mineralsalzinjektionen. *Med. Klin.*, 1932, XXVIII, 1676.
- EDMUNDS et COOPER. Action of cardiac stimulance in circulatory

- failure due to diphtheria. (*Amer Journ. Med. Assoc.*, 1925, LXXXV, 1798).
- EDMUNDS ET JOHNSTON. — The circulatory collapse in diphtheria. (*Journ. Amer. Med. Ass.*, 1928, XC, 441).
- ENRIQUEZ ET HALLION. — Recherches expérimentales sur la toxine diphtérique (*Arch. Physiol.*, 1898, 393). Ses effets sur la circulation et la respiration.
- FREUND. — On the role of the reticulo endothelial system in tuberculin hypersensitiveness (*Journ. Immun.*, 1926, XI, 383).
- FRASER D. — De l'influence des injections de Wasserblau sur le développement de l'immunité antitoxique chez le cobaye (*C. R. Biol.*, 1928, XCIX, 561).
- FROMHERZ. — Wirkungen des Lupinins und des spartein auf dei Kreislauforgane (*Arch. f. Exp. Pat.*, 1929, CXLV, 238).
- GARRELON L. ET SANTENOISE. — Choc peptonique et tonus parasymphatique (*Presse Méd.*, 24 fév. 1926, 243).
- GAUTRELET J. — Choc et réactions parasymphatiques. (*C. R. Acad. Sc.*, 23 avril 1923).
- GAUTRELET. J. — Éléments de technique physiologique, Masson, édit., 1932.
- GAUTRELET Jean et Maurice. — Etude du mécanisme physiologique de la réaction de Schick. In Volume jubilaire en l'honneur de Mlle le Prof. LINA-STERN, Moscou, mai 1934.
- GOUGEROT H. — La dermatologie en clientèle, Maloine, édit., 1932.
- GUILLAIN ET GUY LAROCHE, — La fixation des poisons sur le système nerveux. (*La semaine med.*, 19 juill 1911, 337).
- GUY LAROCHE. — Fixation des poisons sur le système nerveux (*Thèse Paris*, Jules Rousset, édit, 1911).
- HARDING ESTHER. — The toxæmic stage of diphtheria (*The Lancet*, 1921, 1, 737).
- HARDING ESTHER. — The circulatory failure of diphtheria, London Press, 1920.
- HARE. — An experimental investigation into the vascular reaction of the susceptible skin to protéine. (*Heart*, 1926, XIII, 227).
- HAZARD R. — Action de la spartéine sur les effets vasoconstrictifs.
Gautrelet Maurice.

- teurs de quelques composés adrénaliniques. *C. R. Acad Sciences*, 29 mai 1933.
- HENSEVAL et P. NELIS. — La diphtérino-réaction chez le lapin et le cobaye (*C. R. Biol.*, 1924, 1163).
- HEUBNER W., Physiologie und pharmakologie d. Blutkapillaren. *Klin. Woch.*, 1922, 2, 43, 8).
- HOUSSAY. — Las causas del colapso circulatorio difterico, (*Semana Med.*, 1928, 1160).
- JAFFÉ R. — The reticulo endothelial system, in *Immunity Phys. Rew.*, 1931, XI, 279).
- JUNGEBLUT. C. W. and Berlot — The role of the reticulo system in the production of the diphteria toxin. (*Journ. Exp. Med.*, 1926, XLII, 613).
- JUNGEBLUT C. W. — The action of diphteria Toxin in splenectomized and blocked mice, *Journ. Exp. Med.*, 1927, XLVI, 609).
- JUSTER E. — Technique de la recherche des réactions vasomotrices cutanées locales. (*C. R. Biol.*, 1922, II, 1329).
- KLINGE F. — Untersuchungen uber die Beeinflussbarkeit der lokalen Serumuberempfindlichkeit durch Eingriffe am aktiven Mesenchym. *Krankheitsforsch*, 1927, V. 305).
- KROGH A. — Anatomy and physiology of capillaries (*Yale Univertisy Press*, 1929).
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Pathologie du Sympathique Alcan 1924.
- LANGLEY. J. W. — Antidromic action. (*Journ. of Physiol.*, 1923, 57, 418).
- LANGLEY. J. W. — Further observations on the secretory and vasomotor fibres of the foot of the cat with notes on other sympathetic nerves fibres (*Journ. of Physiol.*, 1894, XVII, 296).
- LANGLEY J. W. — The vascular dilatation caused by the sympathetic and the course of vasomotor nerves (*Journ. of. physiol.*, 1894, XVI, 410).
- LAPICQUE. — L'excitabilité en fonction du temps, la chronaxie. Presses Universitaires, 1926.
- LE BOURDELLES et SEDALLIAN. — Précis d'immunologie, Doin, édit, 1930.
- LE FÈVRE DE ARRIC. — Action empêchante des rayons X sur la vaccine expérimentale du lapin (*C. R. Biol.*, 1927, 1, 208).

- LEREBOULLET ET BOULENGER-PILET. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie, 1928. Baillière édit.
- LEVINSON ET GOLUBEWA. — Die Rolle des retikulo endothelialen Apparates bei der Ausbildung der Immunität gegenüber Tetanus. (*Zeitschr. f. Immun.*, 1930, LXVI, 204).
- LEWIS Th. — The blood vessels of the human skin and their responses. Shaw and Sons, London 1927.
- LEWIS Th. — Vascular reactions of the skin to injury. Liberation of a histamine-like substance injured skin. Observations upon nervous control of certain skin reactions. (*Heart*, 1924, 11, 209-265).
- LEWIS Th. — Observations upon the regulation of blood flow through the capillaries of the human skin to injury, (*Heart*, 1926, XIII, 1).
- LEWIS, GRANT et HARRIS. — Observations relating to the influence of the cutaneous nerves on various reactions of the cutaneous vessels, (*Heart*, 1927, XV, 1).
- LUMIÈRE ET M^{me} ENSELME. — Suppression des chocs anaphylactiques par anesthésie des terminaisons nerveuses endovasculaires. (*C. R. Acad. Sciences*, 4 oct. 1926).
- MARFAN. — Leçons cliniques sur la diphtérie. Masson édit. 1905.
- MARINESCO ET BRUSCH. — Recherches de capillaroscopie et des troubles vasculaires (*Presse Med.*, 17 mai 1930).
- MARTIN et LOISEAU. — Le bacille diphtérique (*Bull. Méd.*, 23 mars 1921).
- MASSON. — Les cellules de Langerhans. Leur rôle dans les échanges dermo-épidermiques. (*Bull. Soc. franç. derm. Syph.* Strasbourg, 20 mars 1921).
- MACKENZIE et BALDWIN. — Local desensitization in hypersensitive individuals and its bearing on the prevention of Hay-fever. *Arc. Intern. Med.* 1921, XXVIII, 722.
- MANWARING W. H. — Renaissance of Pre-Ehrlich immunology. (*Journ. Immun.*, 1930, XIX, 155).
- MERKLÉN P. — Le système reticulo-endothelial. (*Paris Méd.*, 28 juillet 1928).
- METALNIKOV S. — Rôle du système nerveux et des facteurs biologiques et psychiques dans l'immunité, Masson, édit. 1924.

- MICHELIS ET SCHICK. — Die Intracutanreaction des Menschen auf Diphtherie toxininjection. (*Zeits. f. Kinder*, 1913, 245).
- MOLDOVAN ET ZOLOC. — Le mécanisme de l'action protectrice de l'encre de Chine dans l'anaphylaxie chez le cobaye. (*C. R. Biol.*, 1923, II, 1242).
- MOLINELLI. — La función adrenalinica suprarenal en la intoxicación difterica. (*Rev. Sud. Amér. de Endocr.*, 1926, IX, 902).
- NICOLLE, CESARI ET JOUAN. — Toxines et antitoxines, Masson édit, 1919.
- PAGEL UND GARCIA FRIAS. — Über des Verhältniss der Uferzellenspeicherung und Serumuberempfindlichkeit zur experimentellen Tuberkulose. (*Virchow Arc.*, 1930, CCLXXV, 479).
- PARAF. — Le blocage du système reticulo-endothelial et l'immunité antituberculeuse du cobaye (*C. R. Biol.*, 1930, CIII, 587).*
- PIRQUET (Von). — Allergie, Berlin, 1910.
- POLICARD A. — Les capacités contractiles des capillaires sanguins. (*Presse Med.*, 26 déc. 1923).
- RAMON G. Essai sur l'immunité antitoxique. (*Presse Méd.*, 16 sept, 1933).
- RAMON G. — Sur l'anatoxine diphtérique. (*Ann. Inst. Past.* 1925, 1).
- RENAULT J. et LÉVY. — La diphtérino-réaction (*Annales de Med.*, VII, 1920, VII.).
- RICHT Charles. — L'Anaphylaxie, Alcan, édit. 1912.
- ROMBERG UND PASSLER. — Untersuchungen über die allgemeine Pathologie und Therapie. (*Deutsch Arch. Klin. Med.*, 1899, LXIV, 652).
- ROSENTHAL F. u. P. HOLZER. — Ueber die nervöse Beeinflussung des Agglutininspiegels (*Berl. Klin. Wochen.*, 1924, LVII, 25).
- ROUDINESCO. J. — Les lésions encéphaliques de la diphtérie. *Thèse Paris*, Vigot. édit. 1933).
- ROUSSY G. et M. MOSINGER. — La réaction cutanée locale à l'histamine, (*Presse Med.*, 1933, 665).
- SCHICK. — Die Diphtérietoxin Hautreaktion des Menschen als Vorprobe der prophylaktischen Diphtherieheilseruminjection. (*Munch. Med. Woch.*, 1913, 2608).
- SEIFFERT. W. — Untersuchungen über den Einfluss des retikulo endothelialen Systems auf den Ablauf der Infektion; die

- Entstehung der Im. munitat und den chemotherapeutischen Effekt. *Zentralbl. f. Bakt.*, 1929, CX, 232.
- SOLLMANN T. ET PILCHER. — Endermic reactions. (*Journ. Pharm. Exp. Therap.*, 1917, IX, 309).
- STEINACH E. ET KAHN. — Echte Contractilitat u. motorische Innervation der Blutcapillaren. (*Pfl. Arch.* 1903, 97, 105).
- TANON. — La réaction de Schick. (*La Médecine*, 1920, 228).
- TINEL, SANTENOISE ET LAURENT. — Les variations du tonus vago-sympathique au cours de l'érythème sérique et de quelques maladies infectieuses (*Soc. Méd. Hop.*, 283 mars 1923, 417).
- STRICKER S. — Untersuchungen über die Contractilitat der Capillaren *Sitz. d. Wiener Akad. Wiss.*, 1879, LXXIV, 3, 313).
- TROTTER W. ET DAVIES H. M. — Experimental studies in the innervation of the skin. (*Journ. of Physiol.*, 1909, XXXVIII, 134).
- TZANCK. — Immunité, intolérance, biophylaxie, Masson, édit, 1932.
- UHRY P. — Les paralysies diphtériques, (*Thèse Paris*, Louis Arnette, édit, 1933).
- URBAIN A. — Le rôle de la peau dans l'infection et l'immunité. *In Etude sur la chimie physiologique de la peau*. Legrand, édit. 1928.
- J. VERNE. — Les pigments cutanés dans la série animale. *In Étude sur la Chimie Physiologiques de la peau*. Legrand édit, 1928.
- VIMTRUP Bj. — Sur les éléments contractiles dans la paroi des capillaires sanguins (*C. R. Biol.*, 1922, 11, 761).
- WAELE (de). — Sur l'intervention prépondérante du nerf vague dans les symptômes circulatoires et respiratoires du choc anaphylactique. (*Bull. Acad. Belg.* XXIX, 1919, 435).
- WALLACE and MYERS. — Vascular reactions in poisoning with diphteria toxin, (*Journ. of Pharm. et Exp. Ther.*, 1915, VI, 601).
- WALLACE and PELLINI. — Capillary poisons and acidosis. (*Arch. of Intern. Med.*, 1921, XXVIII, 711).
- WEILL Jeanne. — Mécanisme de la curarisation par la spartéine. (*C. R. Biol.*, 1913, 1, 308).
- WOOLLARD. — The innervation of blood vessels (*Heart*, 1926, XIII, 320).

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER

LA RÉACTION DE SCHICK.....	1
1. — Historique.....	1
2. — Comment pratiquer la réaction de Schick.....	2
3. — La réaction de Schick chez le cobaye.....	3
4. — Constitution de la peau.....	4

CHAPITRE II

RÉACTION DE SCHICK ET SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF.....	6
1. — Historique	6
2. — Les érythèmes, syndromes sympathiques cutanés...	9
3. — Recherches personnelles	11

CHAPITRE III

RÉACTION DE SCHICK ET TONUS CAPILLAIRE.....	16
1. — Physiologie des capillaires.....	16
2. — Recherches personnelles	19

CHAPITRE IV

ACTION DE LA TOXINE DIPHTÉRIQUE SUR LES CAPILLAIRES.....	27
1. — Historique	27
2. — Expériences personnelles	31

CHAPITRE V

RÉACTION DE SCHICK ET SHOCK ANAPHYLACTIQUE.....	37
1. — Données physiologiques	37
2. — Données immunologiques	39
CONCLUSIONS.....	42
BIBLIOGRAPHIE	47

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. Bussière. — 18-5-1934



